El control nervioso del mecanismo contráctil en los músculos del esqueleto

A. J. Buller

La inervación motora de los músculos del esqueleto en los mamíferos desempeña un papel importante en la determinación de la velocidad con la cual un músculo puede producir tensión, acortamiento, o ambas cosas a la vez. Se comienza a comprender qué procesos bioquímicos y biofísicos dentro de las fibras musculares son influídos por la inervación motora.

Tipos de unidad motora

En los mamíferos, la organización periférica del movimiento del músculo del esqueleto depende de grupos de células denominadas colectivamente unidades motoras. Cada unidad se compone de una gran célula nerviosa del asta ventral dentro de la médula espinal (o de su pedúculo cerebral equivalente), del axón motor perteneciente a esa célula y de un grupo de fibras musculares. Un impulso nervioso iniciado en la gran célula del asta ventral se propaga a lo largo de la fibra nerviosa motora y produce la contracción de todas las fibras musculares que inerva. Las contracciones de las fibras musculares controladas por una sola neurona serán sincrónicas, quedando desfasadas únicamente por los distintos tiempos de conducción del impulso nervioso a lo largo de las ramificaciones terminales del axón motor que controlan las fibras individuales. Aunque hay siempre una sola neurona por unidad motora, el número de fibras musculares de una unidad varía dentro de cada músculo particular y aún más ampliamente de un músculo a otro. Se desconocen las razones de esta variabilidad, pero las unidades motoras más grandes (esto es, las que contienen mayor número de fibras musculares) parecen encontrarse generalmente en aquellos músculos que actúan sobre las porciones mayores del cuerpo. De lo dicho puede deducirse que cada músculo anatómico consta de grupos de fibras musculares, cada uno de los cuales tiene su propia neurona de control. El nervio motor total que acciona a un músculo se compone de varias neuronas motoras grandes que en conjunto inervan todas las fibras de dicho músculo.

Además del distinto tamaño de las diferentes unidades motoras hay en el animal adulto variabilidad en cuanto a la velocidad de contracción de dichas unidades. En las especies más estudiadas (ratón, rata, conejo, gato) las unidades motoras que integran los músculos de las extremidades tienen todas una velocidad de contracción similar en el momento del nacimiento, pero durante las primeras semanas de vida ciertas unidades se contraen con una velocidad tres o cuatro veces mayor que las otras. Se han estudiado en mamíferos adultos las propiedades contráctiles de unidades motoras aisladas disecando axones motores individuales procedentes bien del nervio motor que inerva un músculo particular, o de la raíz ventral correspondiente de la médula espinal. Puede registrarse la respuesta mecánica de las fibras musculares, que sigue al estímulo de su axón motor, por medio de un transmisor de fuerza unido al tendón en que se inserta el músculo formado por dichas fibras. Tales registros se denominan de «tensión isométrica», dado que no se permite tenga lugar ningún acortamiento apreciable del músculo durante el ciclo de contracción. Utilizando estos métodos se ha demostrado que dentro de la musculatura de las extremidades hay dos tipos principales de unidades motoras: las de contracción rápida y las de contracción lenta. Existe además una minoría de unidades motoras cuya velocidad de contracción es intermedia entre las de las anteriores. Se supone, si bien no se ha probado todavía, que dentro de una unidad motora particular la velocidad de contracción de las fibras musculares individuales es análoga.

En muchos mamíferos hay tendencia a seleccionar unidades motoras de contracción rápida y de contracción lenta en músculos distintos. Los formados casi exclusivamente por unidades motoras de contracción lenta se conocen como músculos lentos, y los que contienen una mayoría de unidades motoras de contracción rápida, músculos rápidos. Así, en la pierna del gato (figura 1), el sóleo está compuesto principalmente por unidades motoras de contracción lenta; en el *flexor digitorum longus* (FDL) y el *flexor hallucis longus* (FHL) predominan las unidades motoras de contracción rápida, y en el gastrocnémico hay una mezcla de ambas, más de éstas que de aquéllas.

A la excitación simultánea mediante un solo estímulo eléctrico corto, del conjunto de fibras nerviosas motoras que inervan un músculo dado responde todo el músculo con una contracción brusca que puede registrarse también isométricamente. La Fig. 2 ilustra las respuestas de un músculo rápido (FHL) y de un músculo lento (sóleo) en un gato adulto. Los cuatro grupos de puntos bajo cada registro dan medidas de la tensión inicial

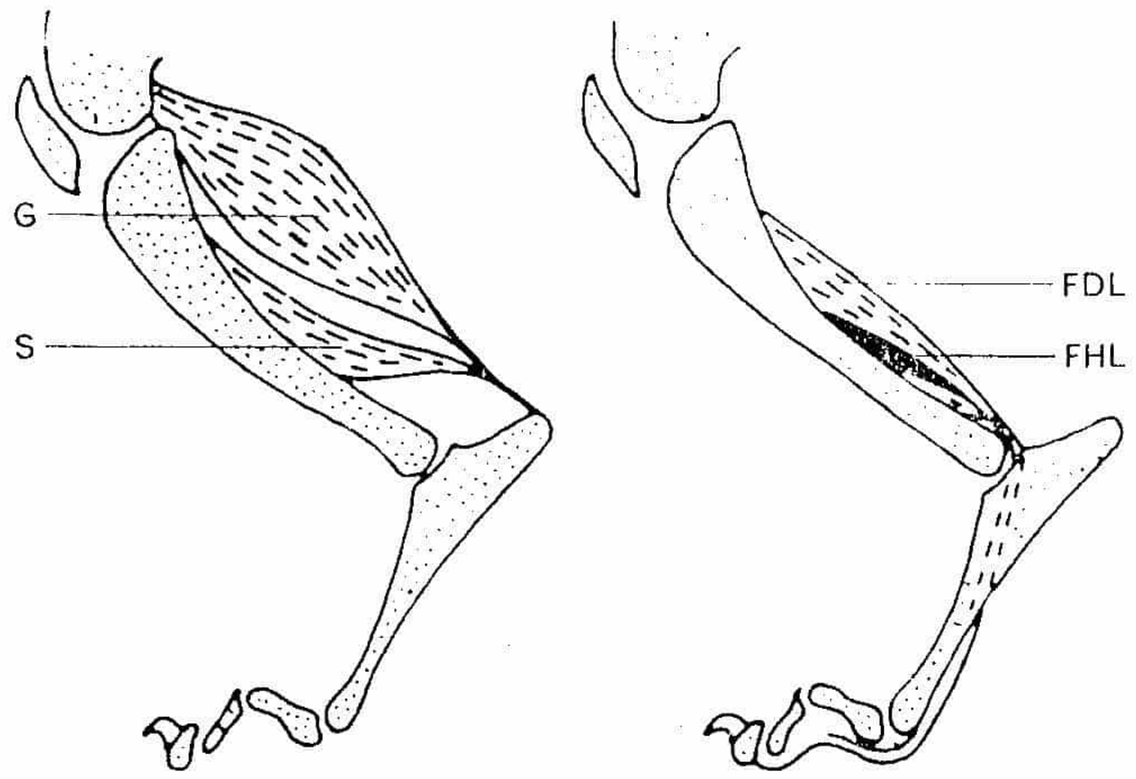


Figura 1 Representación esquemática de ciertos músculos del esqueleto en la extremidad posterior del gato. S, sóleo; G, gastrocnémico; FHL, *flexor hallucis longus*; FDL, *flexor digitorum longus*.

A. J. Buller

Nació en 1923. Hizo sus estudios de medicina en el *St. Thomas's Hospital* de Londres, del que más tarde fue nombrado profesor de patología médica y después de fisiología. Tras un periodo como profesor de fisiología en el *King's College* de Londres, fue designado en 1965 Catedrático de Fisiología de la Universidad de Bristol. Sus investigaciones abarcan un amplio campo de temas relacionados principalmente con la organización del sistema neuromuscular de los mamíferos.

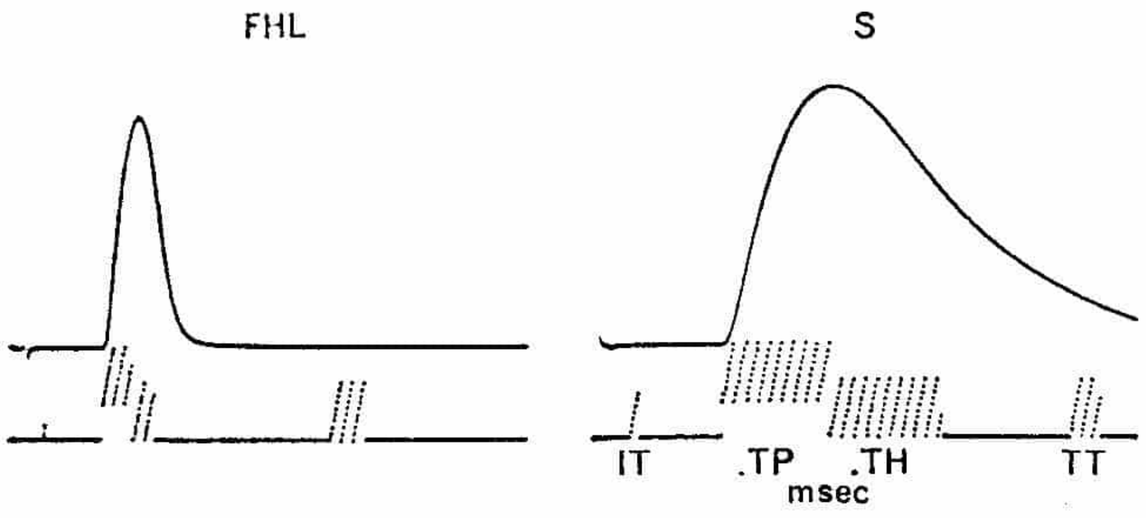


Figura 2 Respuestas de contracción isométrica de los músculos *flexor hallucis longus* (FHL) y sóleo (S) de un gato adulto. Véase el texto para explicar los cuatro grupos de puntos situados debajo de cada registro de tensión.

(indicación de la tensión aplicada al músculo en reposo); el tiempo hasta el máximo (esto es, el tiempo desde el comienzo de la contracción hasta la producción de la tensión máxima); el tiempo hasta la semirrelajación (esto es, el tiempo desde la tensión máxima hasta el instante en que la tensión ha descendido a la mitad del valor máximo); por último, la tensión de contracción (máximo valor de la tensión activa desarrollada durante la contracción). Para las medidas de tiempo, cada punto corresponde a 1 ms, pudiendo verse que el tiempo hasta el máximo (tiempo de contracción isométrica) del FHL es en la Fig. 2 de 26 ms mientras que el del sóleo es 89 ms, unas 3,5 veces mayor. Estas diferencias en los tiempos de contracción de los músculos de las extremidades fueron descritas por vez primera hacia finales del pasado siglo, y pueden apreciarse fácilmente observando a simple vista el músculo en contracción. Aunque el valor absoluto del tiempo de contracción de un músculo particular varía de una especie a otra (siendo más rápido cuanto menor es el animal), la razón de los tiempos de contracción de los músculos lentos y rápidos permanece aproximadamente constante en el valor 3,5 : 1. Así, p. ej., el tiempo hasta el máximo en el sóleo de una rata es de unos 35 ms, y dicho tiempo para un músculo rápido de rata es alrededor de 10 ms.

Estas diferencias en las características contráctiles de los músculos del esqueleto se reflejan en las respuestas a estímulos nerviosos repetidos. La Fig. 3 ilustra registros de tensión isométrica obtenidos con los músculos sóleo y FHL de un gato adulto pequeño para distintas frecuencias del estímulo nervioso. Puede verse que al acelerarse el ritmo del estímulo aumenta la tensión máxima desarrollada por el músculo, alcanzándose un máximo (en el caso del gato) para 50 Hz en el músculo lento y para 125 Hz en el rápido. Un aumento posterior de la frecuencia por encima de estos valores, eleva el valor máximo de la tensión desarrollada aunque no la tensión final. La Fig. 3 muestra también el hecho de que la tensión tetánica punta que puede conseguirse es de 3,5 a 4,5 veces la tensión máxima obtenida con una contracción única (un solo estímulo). Esta razón de la tensión máxima tetánica a la desarrollada en una sola contracción se conoce como razón tétanos-contracción única, encontrándose que en cualquier animal (al igual que en la Fig. 3) dicha razón es de ordinario ligeramente menor en el músculo lento que en el rápido.

Diferencias entre músculos lentos y rápidos

Se sabe actualmente que, en los mamíferos, los músculos rápidos y lentos del esqueleto difieren en muchos aspectos además de en su velocidad de contracción. Hay diferencias, por ejemplo, en las conexiones neuromusculares y membranas superficiales de ambos tipos de fibras musculares, las cuales conducen a sensibilidades distintas frente a los fármacos que producen bloqueo neuromuscular y a una extrasensibilidad de conexión para la acetilcolina. Existen también muchas discrepancias bioquímicas, algunas de las cuales están relacionadas con los caminos para la producción de energía dentro de las fibras, y otras con diferencias en el propio mecanismo contráctil. Desgraciadamente, ha conducido a mucha confusión en la literatura el asociar un alto contenido en mioglobina con algunas fibras musculares lentas. Dado que un contenido elevado en mioglobina da al músculo un característico color rojo ladrillo, se utilizó una nomenclatura que identificaba músculo rojo (opuesto a músculo blanco) con contracción lenta. Por desgracia, la asociación de alto contenido en mioglobina con la lenta velocidad de contracción no es invariable, y es aventurado deducir la velocidad de contracción de un músculo de su contenido en mioglobina. Más recientemente, a finales de los años 50, R. A. Granit en Suecia y J. C. Eccles en Australia [1] observaron que las neuronas motoras medulares que inervaban músculos rápidos y lentos presentaban diferencias características tanto en su organización como en sus propiedades eléctricas. Aunque el detalle completo de lo que se conoce actualmente acerca de estas diferencias sobrepasa el alcance de este trabajo, la Fig. 4 ilustra una faceta de ellas. Como se dijo antes, el músculo gastrocnémico del gato está compuesto principalmente de unidades motoras de contracción rápida, en especial la parte denominada gastrocnémico lateral (GL), mientras que el sóleo está formado casi exclusivamente de unidades de contracción lenta. Estos dos músculos comparten el mismo tendón de inserción, mediante el cual puede registrarse la tensión isométrica desarrollada. Tanto el nervio motor del gastrocnémico lateral como el del sóleo reciben contribuciones de la primera raíz ventral sacra de la médula espinal (S1VR) que en esta experiencia se preparó de modo que pudieran registrarse los impulsos nerviosos que pasan a lo largo de ella. Los nervios motores que van a ambos músculos se separaron inmediatamente encima de su entrada común en el gastrocnémico lateral aplicándose pares independientes de electrodos estimuladores (1 y 2). Al estimular sólo el nervio que conduce al gastrocnémico

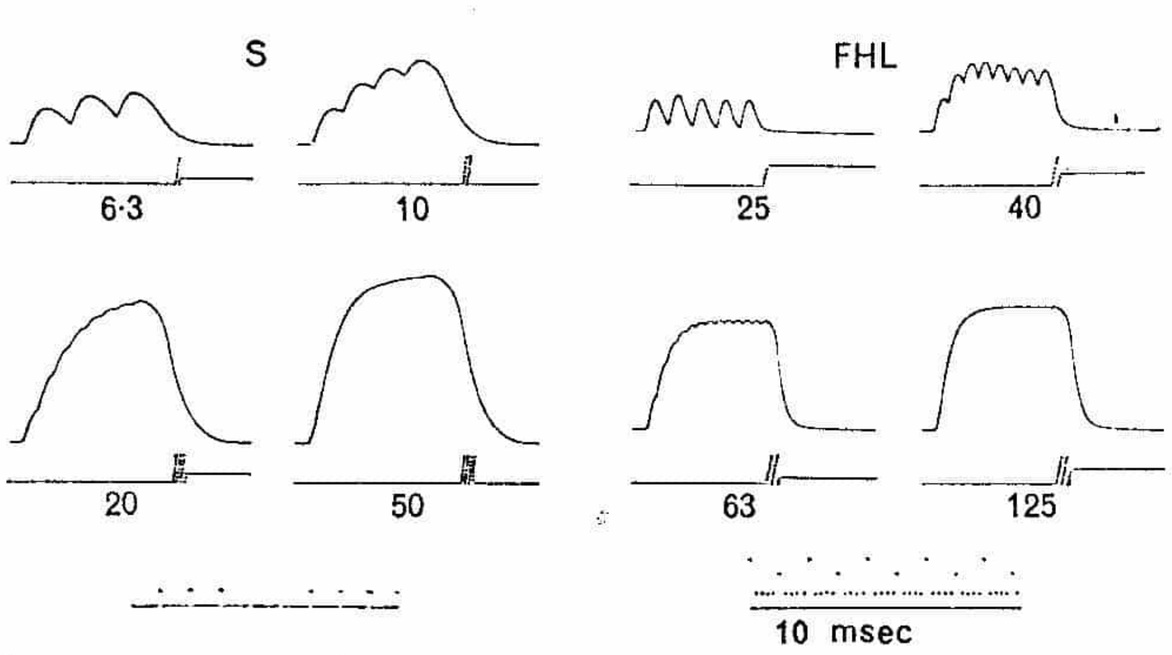


Figura 3 Registros de tensión isométrica del sóleo (S, cuatro registros a la izquierda) y *flexor hallucis longus* (FHL, cuatro registros a la derecha) de un gato adulto pequeño. Las cifras debajo de cada registro indican el ritmo del estímulo (en estímulos por segundo) aplicado al nervio motor. Los puntos indican la tensión máxima alcanzada por el músculo durante cada registro. 1 punto=20 g.

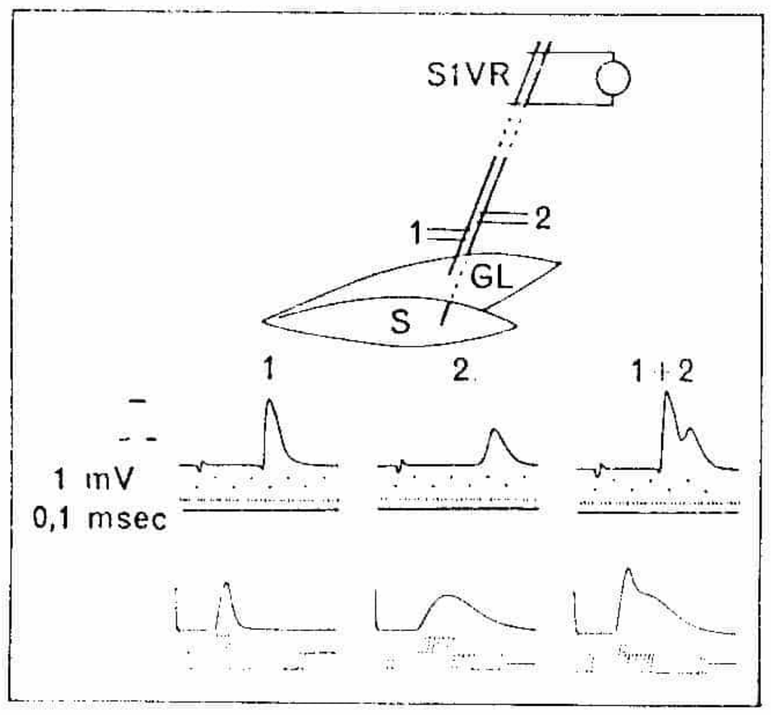


Figura 4 Muestra de las diferentes velocidades de conducción en los nervios motores que inervan músculos rápidos y lentos. Arriba: representación esquemática del dispositivo experimental. 1 y 2, electrodos estimuladores sobre los nervios que van, respectivamente, al gastrocnémico lateral (GL) y al sóleo (S). S1VR, primera raíz ventral sacral con inscriptor de impulsos nerviosos. Debajo: potenciales de acción antidrómicos registrados desde S1VR (fila superior) y respuestas de contracción isométrica registradas desde el tendón común del sóleo y del gastrocnémico lateral (fila inferior) correspondientes al estímulo de: (1) sólo el nervio que va al gastrocnémico lateral; (2) el nervio que va al sóleo y (3) ambos nervios a la vez (1 y 2).

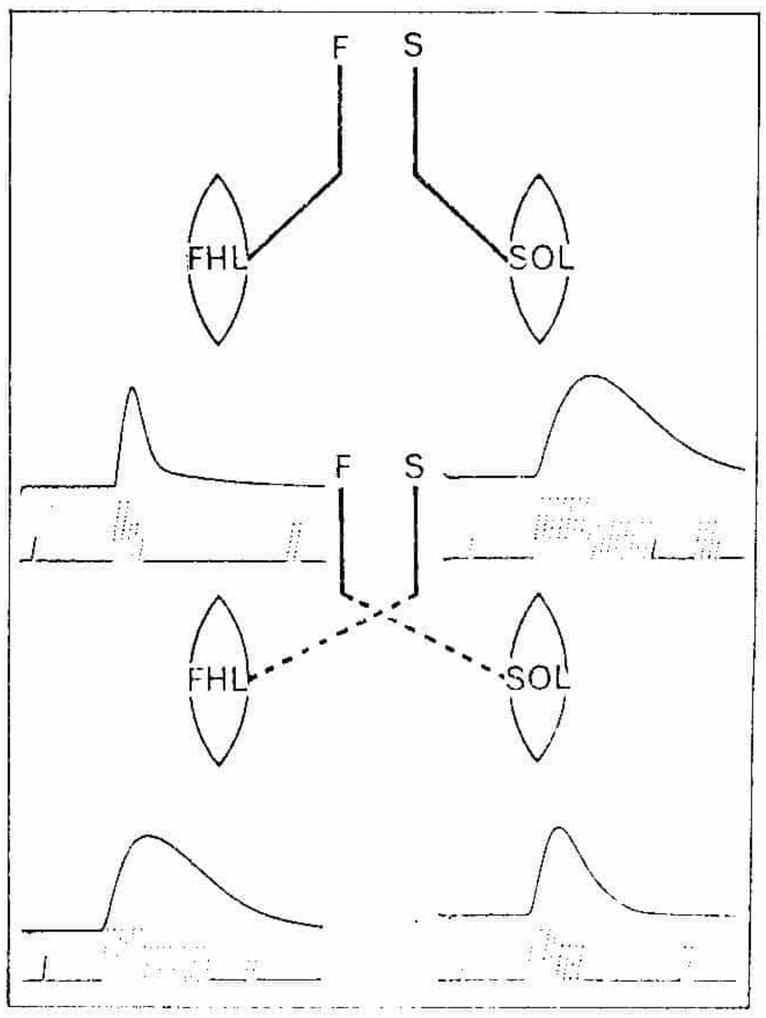


Figura 5 Cambios en las respuestas de contracción isométrica que siguen a la inervación cruzada. Arriba: respuestas de contracción de los musculos *flexor hallucis longus* (FHL) y sóleo (S), normales. Debajo: respuestas de contracción de los mismos músculos con inervación cruzada.

lateral, se producía la contracción isométrica representada en el registro izquierdo de la fila inferior y la descarga del nervio antidrómico, ilustrada encima, resultante esta última del impulso nervioso que pasaba de los electrodos estimuladores designados por 1, al inscriptor de la raíz ventral. El estímulo del nervio del sóleo producía los registros representados debajo de 2, y el estímulo simultáneo de ambos nervios ocasionaba los registros mixtos indicados bajo 1 + 2. Se dispuso que la distancia de conducción a lo largo de los nervios entre cada pareja de electrodos estimuladores y el inscriptor de la raíz ventral fuera la misma, y por ello está claro que la velocidad de conducción en las fibras nerviosas motoras que inervan el músculo de contracción lenta es menor que en las que inervan el músculo gastrocnémico.

Efectos de la inervación cruzada

El hecho de que las neuronas que inervan los dos tipos principales de fibras musculares esqueléticas sean diferenciables plantea la cuestión de si ejercen alguna influencia controladora sobre las fibras que inervan, aparte de la de establecer una respuesta contráctil del tipo de todo o nada. Esta cuestión fue al menos parcialmente resuelta por Eccles y colaboradores [2] en 1960 utilizando el tipo de experimento ilustrado en la Fig. 5. En la parte superior de dicha figura se han representado las respuestas de contracción isométrica normal de los músculos FHL y sóleo (SOL) en el gato, mientras que debajo se hallan las respuestas unos 9 meses después de una operación aséptica en la que se hizo una inervación cruzada de dichos músculos. La Fig. 7 muestra una fotografía tomada durante tal operación; en ella pueden verse claramente dos líneas de sutura: una en la unión del extremo cortado proximal del antiguo nervio del sóleo con la parte distal del nervio cortado que va al FHL, y otra en el empalme del extremo cortado proximal del antiguo nervio del FHL con el muñón distal del nervio del sóleo. Las operaciones asépticas en las cuales se cortaron ambos nervios pero se suturaron «correctamente» de modo que las neuronas motoras del sóleo inervaban de nuevo el músculo correspondiente no produjeron cambios en el comportamiento contráctil del músculo.

En la Fig. 5 puede verse que si se deja transcurrir tiempo suficiente después de la operación aséptica (alrededor de 9 a 12 meses en el gato) la contracción isométrica del músculo FHL inervado ahora por las antiguas neuronas motoras del sóleo se asemeja mucho a las de un músculo sóleo normal (o reinervado con sus propias neuronas motoras). La respuesta del músculo a estímulos nerviosos repetidos resulta también similar a la de un músculo sóleo, y la razón tétanos-contracción aislada se mantiene entre 3,5 y 4,5. Por el contrario, aunque la inervación cruzada del músculo sóleo conduce invariablemente en el gato a un acortamiento apreciable del tiempo de la contracción isométrica, el cambio hacia la respuesta típica de un músculo FHL normal, es menos marcado, como muestra claramente la Fig. 5. Además, hay poco cambio en las respuestas del sóleo, con inervación cruzada, a estímulos repetidos, a la vez que la razón tetanos-contracción aislada está notablemente aumentada, elevándose a un valor típico comprendido entre 8 y 12. Estos resultados se interpretaron como indicación de que una inervación extraña que invade un músculo no inervado da lugar a la formación de unidades motoras completamente organizadas, en cuyas fibras musculares individuales una o más características de su mecanismo contráctil vienen determinadas por la neurona motora inervadora. Parece esencial que una fibra muscular esté previamente denervada para que pueda admitir un nervio estraño. Si se cose, por ejemplo,

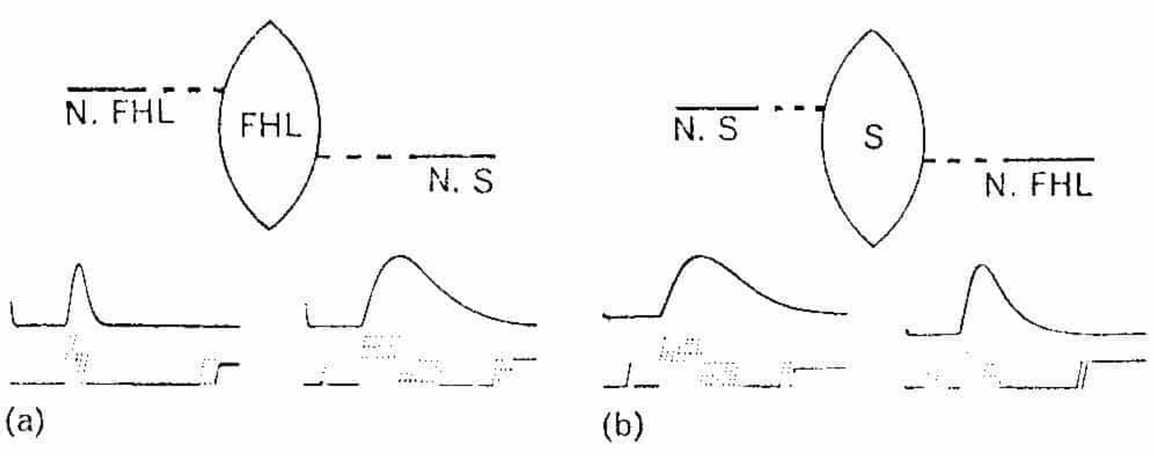
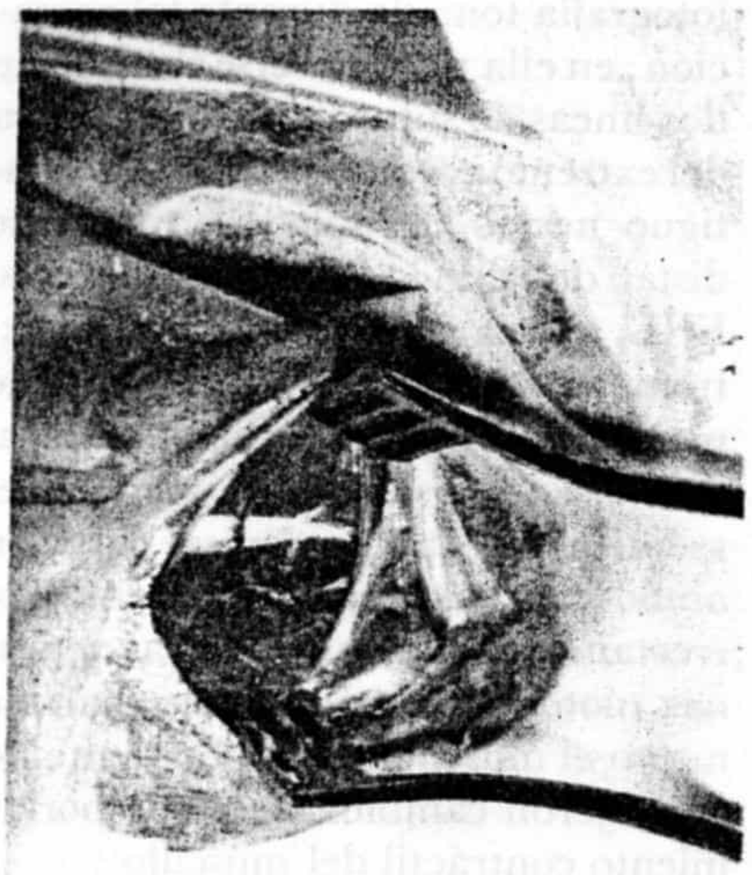


Figura 6 a) Resultados de la doble inervación del músculo FHL del gato. b) Resultados de la doble inervación del sóleo del gato. Los registros debajo de las líneas que representan a cada nervio indican la contracción isométrica obtenida al estimular aquel nervio. La parte punteada de cada línea indica que el nervio fue cortado antes de coserse al músculo, quedando, por tanto, cada músculo temporalmente denervado.



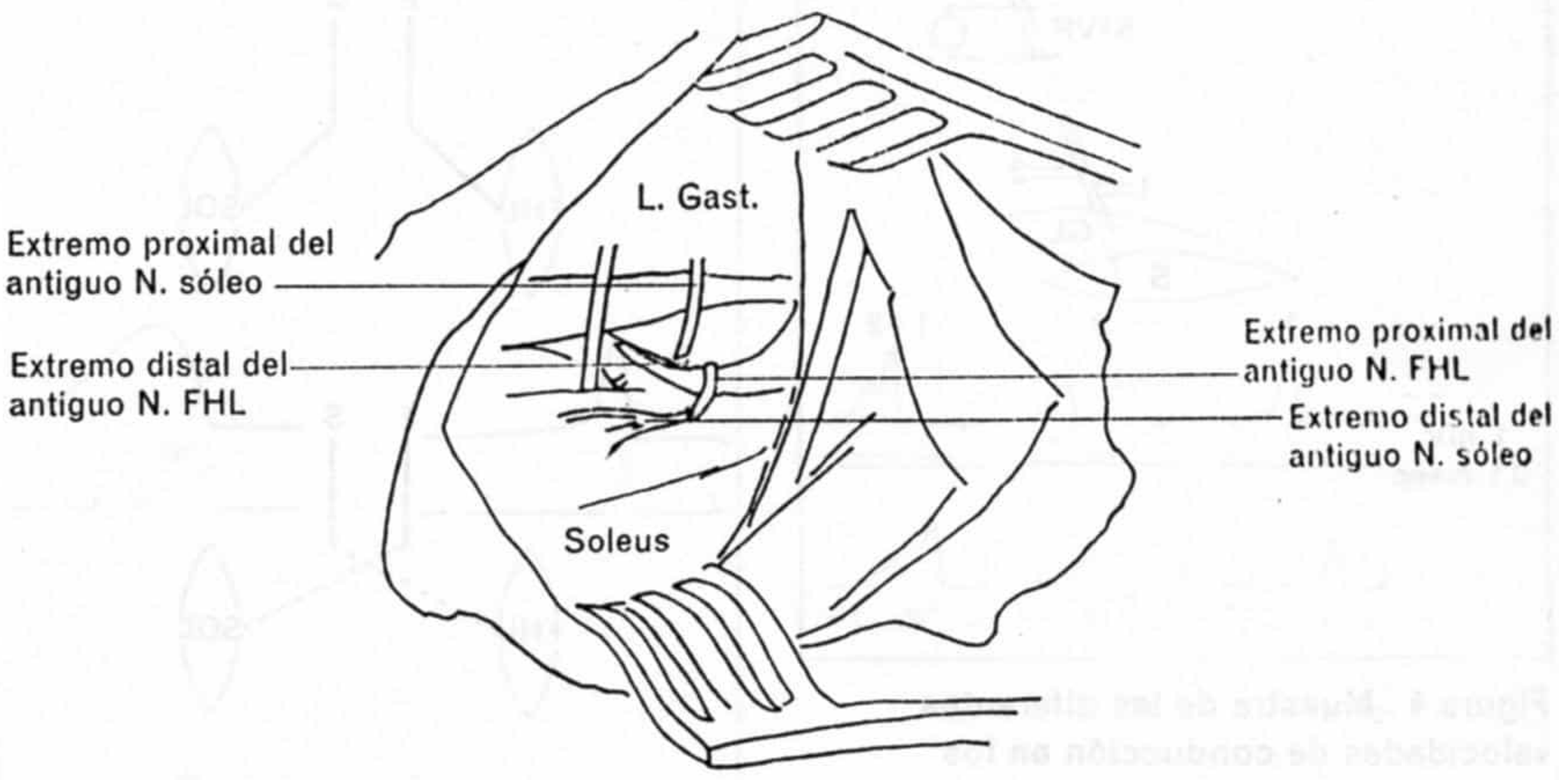
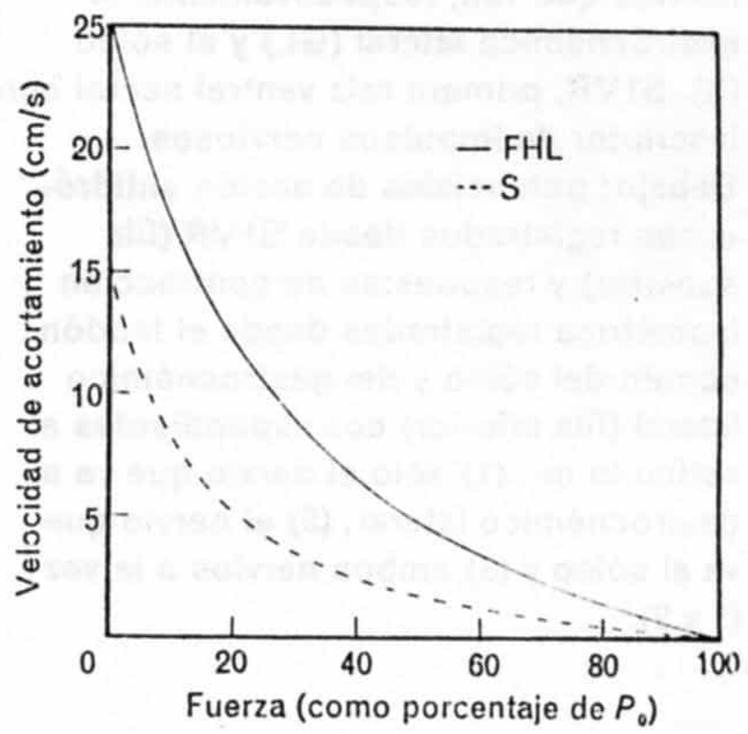


Figura 7 Fotografía en colores (y diagrama explicatorio) del campo operatorio al finalizar una operación aséptica para la inervación cruzada de los músculos sóleo y FHL de un gato adulto.

el extremo cortado proximal del nervio sóleo a un músculo FHL, normalmente inervado, no queda inervado por el nervio sóleo un número apreciable de fibras musculares. Las pocas de éstas que quedan afectadas por la inervación cruzada son, probablemente, las que resultan lesionadas y, en consecuencia, inadvertidamente denervadas durante la operación. Sin embargo, si se corta el nervio que va al FHL, y tanto su extremo proximal como el extremo proximal del nervio sóleo cortado vuelven a suturarse en el músculo, se desarrollan en este músculo único dos poblaciones independientes de unidades motoras. Este tipo de experimento queda ilustrado en la Fig. 6 que muestra inervaciones dobles tanto del sóleo como del FHL. Las pruebas disponibles sugieren hasta ahora que ninguna o muy pocas fibras musculares reciben inervación de ambos tipos de fibras nerviosas. Resulta que una fibra muscular esquelética de mamífero, denervada, puede admitir una inervación de cualquier tipo de neurona motora, pero una vez aceptada esta inervación procura rechazar de uno modo u otro cualquier intento de inervación extraña posterior.

Estas observaciones, hechas primero en la *Australian National University* de Canberra [2] y posteriormente en el *King's College* de Londres [3], fueron pronto completadas por algunos experimentos sumamente valiosos emprendidos por R. Close en Canberra [4]. Utilizando como animal de experimentación la rata y como músculo rápido el *extensor digitorum longus* (EDL), antagonista del FHL, confirmó Close que la inervación cruzada producía cambios en las características contráctiles del sóleo y del EDL y avanzó un paso más en el análisis de la causa de estos cambios, examinando la relación fuerza–velocidad de los músculos sometidos a inervación cruzada. Si al estimular el nervio motor se permite que el músculo se acorte (en lugar de mantenerlo con una longitud fija como en la contracción isométrica), se encuentra que la velocidad de acortamiento está relacionada con la fuerza que se opone a la contracción. La Fig. 8 muestra la representación esquemática de algunas

Figura 8 (derecho) Representación esquemática de curvas típicas fuerza – velocidad para los músculos sóleo y FHL de un gato normal. (a/P_0 para el sóleo 0,15, a/P_0 para el FHL 0,3.) El músculo FHL de un gato de 2,5 g tiene una longitud de unos 6 cm, mientras que el sóleo mide unos 7 cm. P_0, tensión tetánica isométrica máxima producida por cada músculo, a es una constante derivada de los datos experimentales.



observaciones inéditas de mi colega C. Kean, que ponen de manifiesto la relación hiperbólica entre fuerza y velocidad de acortamiento encontrada en los músculos sóleo y FHL del gato. Puede verse que en el último músculo citado hay (para carga nula) una mayor velocidad de acortamiento que en el sóleo. Close demostró que en la rata la curva fuerza–velocidad en el músculo EDL sometido a inervación cruzada se aproximaba a la del sóleo normal (o auto-reinervado), y que la curva fuerza–velocidad en el sóleo con inervación cruzada resultaba análoga a la de un músculo EDL normal (o auto-reinervado).

Sin embargo, no cabe explicar los cambios observados en los miogramas isométricos de los músculos sometidos a inervación cruzada atribuyéndolos únicamente a alteraciones en las relaciones fuerza–velocidad. De hecho, las pruebas indirectas presentes sugieren que en el gato las características fuerza–velocidad del sóleo no varían de modo acusado después de la inervación cruzada, mientras que lo hacen casi con seguridad las del FHL. Es necesario considerar, por tanto, qué otras alteraciones dentro de las fibras musculares podrían contribuir a los cambios observados después de la inervación cruzada.

Mecanismo de activación del músculo

Aunque aún queda mucho por aclarar, se conoce actualmente la amplia serie de procesos mediante los cuales un impulso nervioso produce la contracción dentro de una fibra muscular esquelética. El impulso nervioso que llega a la conexión neuromuscular induce

la iniciación de una onda eléctrica (potencial de acción de la fibra muscular) que se propaga a lo largo de la membrana de dicha fibra. Esta onda provoca la liberación de iones calcio de depósitos en el interior del músculo, de modo que los iones pasan al medio que rodea a las dos proteínas contráctiles: actina y miosina. Los iones calcio liberados son rápidamente captados (probablemente por el complejo troponina/tropomiosina asociado a la actina) y una vez que ocupan su posición en los lugares de enlace permiten la interacción de la actina y la miosina, que da lugar, a su vez, al acortamiento y producción de tensión. Se cree que la máxima velocidad de acortamiento de que una fibra es capaz viene determinada por la actividad de la adenosíntrifosfatasa (ATF-asa) de su miosina. Cuando el potencial de acción se aleja de una porción determinada de la fibra muscular, los iones calcio son de nuevo eliminados del medio circundante y almacenados en el depósito, localizado probablemente en el interior del retículo sarcoplásmico. El descenso de la concentración de ion calcio en el medio que rodea a las proteínas contráctiles impide su interacción posterior, y el músculo vuelve al reposo. Para más detalles acerca de algunos procesos que atañen al acoplamiento excitación-contracción, puede consultarse un trabajo reciente [5], pero cabe inferir de la breve exposición anterior que existen cuatro puntos al menos en que las diferencias entre ambos tipos de músculos pudieran contribuir al diferente comportamiento mecánico observado.

Primero: la velocidad de conducción del potencial de acción en la fibra muscular. Se sabe que las fibras del músculo de contracción lenta tienen una velocidad de conducción menor que las rápidas, pero en el gato normal la diferencia es sólo de unos 0,5 m/s (3,0 m/s frente a 3,6 m/s). Parece por tanto improbable que los cambios de la velocidad de conducción puedan contribuir apreciablemente a los efectos observados en la inervación cruzada.

Segundo: la velocidad de liberación de iones calcio hacia el medio que rodea a la actina y la miosina, así como la de su eliminación de dicho medio. Se cree que la liberación de iones calcio que sigue a la llegada de la onda eléctrica es muy rápida en ambos tipos de músculo, sabiéndose que la rapidez del secuestro de dichos iones por retículo sarcoplásmico aislado es mayor cuando este último se obtiene de músculo rápido que de músculo lento. Recientemente se han publicado observaciones [6] indicando que en el gato la velocidad máxima de incorporación de calcio por las vesículas sarcorreticulares obtenidas de músculo sóleo con inervación cruzada está aumentada respecto al valor que corresponde al músculo normal (o auto-reinervado), y es mayor que la muy reducida encontrada para las vesículas obtenidas del músculo FDL con inervación cruzada. Si esta observación se confirma, ello puede muy bien indicar un factor importante que contribuya al cambio total que sigue a la inervación cruzada.

Tercero: el complejo troponina/tropomiosina. Hasta ahora no se han publicado datos que indiquen diferencia alguna en la actividad de este complejo obtenido de músculos rápidos o de músculos lentos. Cabe que la capacidad de unir y de retener calcio pueda variar de un músculo a otro, pero sólo el futuro dirá si existen diferencias importantes que puedan modificarse al alterar la inervación.

Por último, la miosina/miofibrilar ATF-asa. Como se indicó anteriormente, es creencia general actual que la actividad de la ATF-asa de la miosina dentro de una fibra muscular dada determina la velocidad máxima de acortamiento de dicha fibra y, con ello, la relación fuerza/velocidad. Estudios en el gato han indicado que después de la inervación cruzada la ATF-asa de la miosina del músculo FDL baja a niveles comparables a los encontrados en músculos sóleos normales. Sin embargo, los músculos sóleos (de gato) con inervación cruzada no aumentan apreciablemente su ATF-asa en la miosina por encima del nivel que existe en el sóleo normal. No hay duda de que, al menos en el caso del músculo FDL, la alteración del nivel de ATF-asa contribuye marcadamente a los cambios observados en la respuesta contráctil del músculo.

Es sorprendente la observación de que en el gato la actividad de la ATF-asa del sóleo con inervación cruzada no se altera, a la vista de los cambios en la relación fuerza–velocidad observados por Close [4] en el músculo rápido de rata con inervación cruzada. Serán precisos mas experimentos para aclarar esta aparente contradicción.

Desde las primeras observaciones de Eccles, en 1960, se han hecho algunos avances en el intento de comprender qué parte del mecanismo contráctil queda alterado por la inervación cruzada. Desgraciadamente se han logrado hasta ahora pocos progresos en el conocimiento de cómo produce el nervio estos cambios. Se proponen tres posibilidades: primero, que sólo sea decisivo el tipo de impulso nervioso que desciende por el axón motor; segundo, que influya sobre el músculo alguna sustancia trófica producida por la neurona motora con independencia completa de la circulación de su impulso nervioso; tercero, que la causa determinante sea una combinación de las dos anteriores. Hasta ahora sólo se ha explorado la primera posibilidad, y los resultados obtenidos mediante experimentos ideados para aumentar o para disminuir el número de impulsos nerviosos motores que alcanzan el músculo sugieren que, aunque el promedio de tales impulsos por unidad de tiempo pueda desempeñar algún papel en la determinación del estado bioquímico y biofísico del músculo, han de hallarse también implicados otros factores aún no identificados.

En resumen, al presente parece probable que los cambios que tienen lugar después de la inervación cruzada en los miogramas isométricos de los músculos rápidos y lentos de los mamíferos son debidos, al menos en parte, a una influencia neural que modifica la capacidad del retículo sarcoplásmico para incorporar calcio. No se sabe si este cambio es en la cantidad de retículo sarcoplásmico, en la dinámica del sistema, o en una combinación de estos factores. Además, el nervio motor determina también en ciertas circunstancias la ATF-asa de la miosina muscular.

Referencias

[1] Eccles, J. C., Eccles, Rosamund M. y Lundberg, A. *J. Physiol., Lond.*, **142**, 275, 1958.

[2] Buller, A. J., Eccles, J. C. y Eccles, R. M. *Ibid.*, **150**, 417, 1960.

[3] Buller, A. J. y Lewis, D. M. *Ibid.*, **178**, 343, 1965.

[4] Close, R. *Ibid.*, **204**, 331, 1969.

[5] Mommaerts, W. F. H. M., *Physiol. Rev.*, **49**, 427, 1969.

[6] Mommaerts, W. F. H. M., Buller, A. J. y Seraydarian, K. *Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A.*, **64**, 128, 1969.

Para una revisión más detallada de esta materia, véase también

[7] Guth, L. *Physiol. Rev.*, **48**, 645, 1968.